

REC'D 06 JUL 2004

WIPO

PCT

대한민국 특허
KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2003-0055579
Application Number

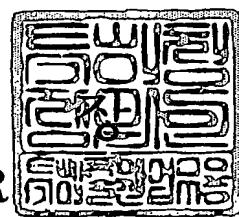
출원년월일 : 2003년 08월 12일
Date of Application AUG 12, 2003

출원인 : 경동제약 주식회사
Applicant(s) KYUNG DONG PHARM. CO., LTD.

2004년 06월 18일

특허청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.08.12
【발명의 명칭】	지속성 탐스로신 제제의 제조방법 및 그에 따른 지속성 탐스로신 제제
【발명의 영문명칭】	PREPARING METHOD FOR CONTROLLED RELEASE TYPE FORMULATION CONTAINING TAMSULOSIN HCl AND THE FORMULATION THEREOF
【출원인】	
【명칭】	경동제약 주식회사
【출원인코드】	1-1998-000085-9
【대리인】	
【성명】	이주기
【대리인코드】	9-1998-000333-0
【포괄위임등록번호】	2002-043164-1
【대리인】	
【성명】	이순노
【대리인코드】	9-2002-000227-3
【포괄위임등록번호】	2002-043165-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이병석
【성명의 영문표기】	LEE,Byoung Suk
【주민등록번호】	531228-1148618
【우편번호】	137-755
【주소】	서울특별시 서초구 방배3동 1015 임광아파트 1동 1106호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이아람
【성명의 영문표기】	LEE,Ah Ram
【주민등록번호】	760601-1245511
【우편번호】	406-704
【주소】	인천광역시 연수구 선학동 금호아파트 4동 102호
【국적】	KR

1055579

출력 일자: 2004/6/25

【발명자】

【성명의 국문표기】 김은주

【성명의 영문표기】 KIM, Eun Ju

【주민등록번호】 770723-2530919

【우편번호】 441-867

【주소】 경기도 수원시 권선구 세류1동 243-8, 202호

【국적】 KR

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인
이주기 (인) 대리인
이순노 (인)

【수수료】

【기본출원료】 20 면 29,000 원

【가산출원료】 5 면 5,000 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 0 항 0 원

【합계】 34,000 원

【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 지속성 탐스로신 제제의 제조방법 및 그에 따른 지속성 탐스로신 제제에 관한 것으로서, 유기 용매에 용해시킨 유효 성분으로서의 염산 탐스로신을 프탈산 히드록시프로필 메칠셀룰로오스에 용해시킨 결합액과 부형제로서의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스와 글리세릴디비히네이트(glyceryl dibehenate) 혼합물을 연합시키는 간단하고도 효과적인 제조방법을 제공하며, 본 발명의 제조방법에 의하여 제조되는 본 발명에 따른 지속성 탐스로신 제제는 균일한 염산 탐스로신 분포를 가지며, 위액에서 어느 정도 용출된 다음, 장액에서 주로 용출되는 pH에 따른 용출 패턴의 변화를 수반하되 전체적으로 일정하게 제어된 방출량(방출률)을 나타냄으로써 지속적으로 소정치의 혈중 농도를 유지하므로 개선된 생체 이용률 및 최소화된 부작용을 나타내며, 본 발명의 제조방법은 복잡한 공정이나 고가의 특수한 장비를 채택함이 없이 지속성 염산 탐스로신 제제를 간단하고도 효과적으로 제조할 수가 있으므로 제조 단가의 대폭적 저감 및 생산 수율의 향상이 가능하므로 공업적으로 경제성이 높으며, 특히 적은 단위 투여량을 갖는 염산 탐스로신의 제제 내 편재화에 따른 함량 불균일화 우려를 효과적으로 불식시킬 수가 있다.

【대표도】

도 1

【색인어】

탐스로신, 지속성 제제

【명세서】

【발명의 명칭】

지속성 탐스로신 제제의 제조방법 및 그에 따른 지속성 탐스로신 제제 {PREPARING METHOD FOR CONTROLLED RELEASE TYPE FORMULATION CONTAINING TAMSULOSIN HC1 AND THE FORMULATION THEREOF}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명의 실시예 4에 따른 지속성 염산 탐스로신 정제(%, -△-)와 종래의 염산 탐스로신을 포함하는 지속성 제제로서의 피복파립을 이용한 캡셀제(한국야마노우찌, 하루날 캡셀(%, -○-))에 대한 인체 위장관 모의 상황 용출시험법에 의한 평균 용출율을 상호 비교한 그래프도로서, 실시예 4의 제제와 종래의 제제는 상호 제형의 종류와 제조방법은 전혀 다르나 거의 유사한 패턴의 용출율을 나타낸다.

도 2는 도 1에 나타낸 종래의 지속성 염산 탐스로신 캡셀제(한국야마노우찌, 하루날 캡셀(%, -○-))에 대한 인체 위장관 모의 상황 용출시험법에 의한 평균 용출율과 인체 경구 투여시 혈중 약물농도(ng/ml, -◆-)간의 상관관계를 나타내는 도면으로서, 위액과 장액에서 서로 다른 패턴의 용출율을 나타냄으로써 전체적으로 일정한 수준의 혈중 약물 농도를 유지시킴을 나타낸다.

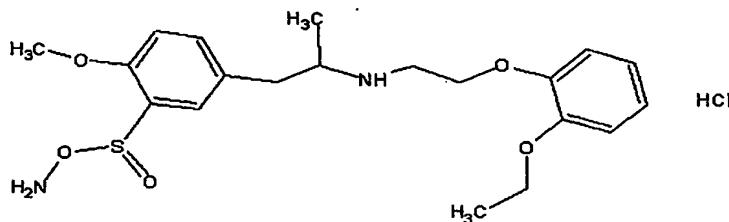
【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<3> 본 발명은 지속성 탐스로신 제제(controlled or sustained Tamsulosin formulation)의 제조방법 및 그에 따른 지속성 탐스로신 제제에 관한 것이며, 더욱 상세하게는 유기 용매에 용해시킨 유효 성분으로서의 염산 탐스로신을 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스에 용해시킨 결합액과 부형제로서의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스와 글리세릴디비히니트(glyceryl dibehenate) 혼합물을 연합시키는 것에 의하여, 적은 단위 투여량을 갖는 유효 약물인 염산 탐스로신이 체내에서 일정하게 제어된 양으로 지속적으로 방출되도록 하여 생체 이용률을 개선시킴과 동시에 부작용을 최소화한 지속성 탐스로신 제제 및 그 제조방법에 관한 것이다.

<4> 하기의 화학식 I로 표시되는 염산 탐스로신(Tamsulosin HCl; (-)-(R)-5-[2-((2-(o-에특시페녹시)에틸)아미노)프로필]-2-메톡시-벤젠설폰아미드 염산염)은 전립선 비대증에 의해 요도가 막히는 해부학적 또는 기계적 폐색과 방광경부, 전립선 간질 및, 요도에 분포하는 증식된 평활근의 과도한 수축에 의한 기능적 폐색에 따른 배뇨 장애 증상을 개선 내지 완화시키는 유효 약물로서, 그 작용 기전은 자율교감신경의 지배를 받으며 알파1-아드레날린성 수용체를 통해 수축이 일어나는 방광 경부, 전립선 평활근 및 요도 평활근의 수축을 억제하기 위하여 알파1-아드레날린성 수용체를 선택적으로 차단함으로써 방광 경부, 전립선 및 요도를 이완시켜 배뇨장애증상을 개선 내지 완화시킨다. 현재 1일 1회 투여 요법의 캡슐형 제제가 시판 중에 있다.

<5> [화학식 I]

<6>



<7> 일반적으로, 투여된 약물이 그 약효를 최대한 발휘하기 위해서는 체내에서 소정의 약물 농도가 장시간에 걸쳐 일정하게 유지될 필요성이 있으며, 이를 위해서는 약제로부터의 약물 방출 속도 및 방출률 제어가 필요하므로 다양한 제형의 지속성 방출 제어 제제를 개발하기 위한 광범위한 노력이 당업계에서 수행되어 왔다.

<8> 다양한 제형의 지속성 방출 제어 제제 중에서도 경구 투여용 지속성 제제는 주로 약물이 위장관 전반에 걸쳐 방출이 제어되는 유형의 제제로서 환자의 약물 치료에 대한 복약 순응도 (compliance)를 개선하고 투여 횟수를 줄일 수 있으며 지나치게 높은 혈중 농도를 회피할 수 있으므로 부작용의 경감이 가능함과 아울러, 최적 치료 농도를 장시간에 걸쳐 유지시켜 줄 수 있기 때문에 치료 효과의 증대를 도모할 수가 있다.

<9> 이러한 경구 투여용 지속성 제제는 그 제법 및 원리에 따라, 1) 약물의 방출을 제어할 목적으로 왁스나 고분자 물질과 같이 소화관액에 난용성이거나 불용성인 물질을 이용한 확산 제어형 제제, 2) 약물 방출을 제어하는 물질이 소화관액에 용해되는 경우, 방출제어물질이 용해되면서 동시에 약물이 용출되거나 용해된 후에 약물이 용출되는 형태의 가용성 물질에 의한 방출 제제, 3) 이온교환물질에 약물을 결합시킨 형태로 투여하는 것에 의하여, 소화관액 중의 이온과 약물 이온의 치환에 의해 약물이 방출되는 이온교환형 방출 제제, 4) 체내의 수분이 제

제 내로 침입된 후 삼투압에 의해 약물 방출이 제어되도록 디자인된 삼투압에 의한 방출 제제 등으로 대별될 수 있다.

<10> 이중에서 가장 널리 알려져 있고 그 제조방법이 상대적으로 용이하여 상업적으로 많이 사용되고 있는 것은 확산 제어형 제제이며, 이 확산 제어형 제제는 불용성 피막에 의한 제어 제제(캡셀형)와 불용성 기재(基材) 매트릭스에 의한 제어 제제(매트릭스형)의 2가지 부류로 대별될 수 있다.

<11> 불용성 피막에 의한 제어 제제(캡셀형)란 약물을 함유한 핵(정제, 과립제)의 표면 부분을 불용성 피막으로 피복한 제제로서 외부로부터 침투된 소화관액이 내부의 약물을 용해시키면 용해된 약물이 막의 실질층 또는 세공을 통해 확산되어 방출되는 형태의 제제를 이른다. 한편, 불용성 기체 매트릭스에 의한 제어 제제(매트릭스형)란 방출을 제어하는 물질로 구성된 매트릭스 내에 약물을 분산시킨 것으로서 친수성 혹은 소수성 기체 사이의 세공을 통해 약물이 확산되어 방출되는 형태의 제제를 이른다.

<12> 종래의 기술로서 미국특허 제4,772,475호(대응 특허로서의 한국특허공고 93-7245호: 야마노우찌세이야꾸가부시끼가이샤)는 경구 투여 시 염산 탐스로신이 지속적인 효과를 나타내도록 하기 위하여 pH 의존형 기제 내에 약물을 분산시켜 과립을 만들고 이를 다시 pH 의존형 기제로 피복시킨 캡셀형과 매트릭스형의 복합적인 확산 제어형 제제의 제조 방법을 제안하고 있다(도 1에 '-○-'로 나타낸 바와 같이 소화관액의 종류, 즉 pH 변화에 따라 서로 다른 약물 방출 특성을 나타내도록 제어되어 있다).

<13> 상기한 종래 기술에 따른 제조 방법에 대한 개략적인 공정(단계)을 나타내면 다음과 같다:

- <14> 공정 1 : 염산 탐스로신을 부형제와 혼합
- <15> 공정 2-1, 2-2 : 물이나 적당한 용매에 pH 의존형 기제를 녹이거나 희석
- <16> 공정 3 : 공정 1의 혼합물에 공정 2-1의 연합액을 가하여 고속 혼합기(high speed mixer), 초고속 혼합기(ultra high speed mixer), 유동층 조립기 등을 이용하여 조립
- <17> 공정 4 : 공정 3의 반제품을 건조
- <18> 공정 5 : 공정 4에서 건조한 과립을 정립하여 직경 0.1~1.0mm로 과립화
- <19> 공정 6 : 공정 5에서 정립한 일정 크기의 과립에 공정 2-2의 연합액을 가지고 초고속 혼합기(ultra high speed mixer)
- <20> 또는 유동층 조립기 혹은 과립기(granulator)로 분무, 피복하여 피복 과립으로 제조
- <21> 공정 7 : 공정 6의 반제품을 건조
- <22> 공정 8 : 공정 7의 반제품을 일정 크기로 정립
- <23> 공정 9 : 공정 8의 정립 반제품과 기타 다른 부형제를 사용하여 통상적인 캡셀제나 정제로 제조
- <24> 그러나 상기한 종래의 기술은 위에서 언급한 일련의 공정에서 볼 수 있듯이 통상적인 제조 공정 외에 몇 단계의 추가적인 공정이 더 필요하다는 점, 제제의 완성도를 높이기 위하여 초고속 혼합기, 유동층 조립기, 과립기 등과 같은 고가의 특수한 장비를 사용해야만 하는 점,

약물의 방출을 균일하고 일관성 있게 조절하기 위하여 일정 크기의 파립만을 선별하여 사용해야 하는 점 등으로부터, 제조 공정의 복잡화, 제조 단가의 대폭적인 상승, 생산 수율의 저하 등을 필연적으로 수반하게 된다는 문제점이 있다.

<31> 더욱이 염산 탐스로신과 같이 주약의 단위 투여량이 적은 경우(상용량 0.1~0.2mg/1정 혹은 1캡셀)에는 부형제의 혼합 과정에서 약제의 편재 현상이 발생되어 함량 균일성이 열등하게 될 우려가 높아지게 되고, 그에 따라 균일한 체내 혈중 약물 농도의 유지에 실패할 가능성도 높아지게 된다는 심각한 문제점이 있다.

<32> 지속성 제제를 제조하는 다른 종래의 기술로서는 고체 분산체를 이용하는 방법을 틀 수 있으며, 주로 난용성 약물의 가용화나 생체 이용을 개선 등과 같은 특이적인 목적으로 약물의 방출을 제어하기 위해 응용되는 약제학적 방법으로서 사용된다.

<33> 고체 분산체의 제조는 크게 용융법과 용매법으로 대별될 수 있다.

<34> 용융법은 난용성 약물과 담체를 열을 가해 녹인 다음, 냉각시켜 제조하는 방법으로서, 가열로 인하여 약물이 변성될 우려가 있을 뿐만 아니라, 냉각 속도에 따라 용해도 등의 물성이 달라질 수 있다는 문제점이 있다.

<35> 용매법은 난용성 약물과 담체를 동시에 가용화시킬 수 있는 용매에 녹인 다음, 용매를 건조시켜 고체 분산체를 제조하는 방법으로서, 잔류 용매로 인해 고체 분산체의 물리적, 화학적 안정성에 영향을 줄 수 있다는 문제점이 있다. 특히, 담체로서 셀룰로오스나 폴리머, 혹은 이들의 중합체를 사용하여 용매법으로 고체 분산체를 제조하는 경우, 건조 과정에서 고점성으로 인하여 교반이 어려움과 아울러 유기용매의 완전한 제거가 곤란하기 때문에 잔류 용매가 문제로 될 수 있고, 이렇게 제조된 고체 분산체를 염산 탐스로신과 같이 주약의 단위 투여량이

적은 제제에 이용할 경우 부형제의 혼합과정에서 전술한 바와 같은 약제의 편재가 생겨 함량 균일성이 떨어지게 될 우려가 커지게 된다. 또한, 고점성으로 인해 용출이 지연될 수 있으므로 공업적인 대량 생산에는 많은 어려움이 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<36> 본 발명자들은 경구 투여용 지속성 제제, 특히 적은 단위 투여량을 갖는 염산 탐스로신을 유효 성분으로서 함유하는 경구 투여용 지속성 제제를 제조하기 위한 전술한 공지 기술에서의 문제점인 제조 공정의 복잡화와 고가의 특수한 장비 사용 등으로 인한 제조 단가의 대폭적 상승, 낮은 생산 수율 및, 유효 성분의 편재화에 따른 함량 불균일화와 유기용매 잔류 우려 등을 효과적으로 해소할 수가 있는 경구 투여용 지속성 제제의 제조방법을 개발하고자 많은 연구와 노력을 수행한 결과, 복잡한 공정이나 고가의 특수한 장비를 채택함이 없이 간단하고도 효율적인 공정 하에 통상의 일반적인 장비를 이용하는 개선된 고체분산체법(용매법)을 이용하는 것에 의하여 지속성 제제를 효과적으로 용이하게 제조할 수 있음을 발견하고 이에 기초하여 연구를 거듭한 결과 본 발명을 완성하게 되었다.

<37> 따라서, 본 발명의 첫 번째 목적은 유효 약리 성분으로서 적은 단위 투여량을 갖는 염산 탐스로신이 체내에서 일정하게 제어된 양으로 지속적으로 방출되도록 하여 그 생체 이용율을 개선시킴과 동시에 부작용을 최소화한 지속성 탐스로신 제제를 복잡한 공정이나 고가의 특수한 장비를 채택함이 없이 간단하고도 효율적으로 제조할 수 있는 개선된 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

<38> 또한, 본 발명의 두 번째 목적은 제조 단가의 저감 및 생산 수율의 대폭적 향상을 가능케 하는 경제성 있는 지속성 탐스로신 제제의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

<39> 본 발명의 세 번째 목적은 적은 단위 투여량을 갖는 염산 탐스로신의 제제 내 편재화에 따른 함량 불균일화 우려를 효과적으로 볼식시킬 수가 있는 지속성 탐스로신 제제의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

<40> 본 발명의 네 번째 목적은 본 발명의 상기한 첫 번째 내지 세 번째 목적에 따른 제조방법에 의하여 제조되는 지속성 염산 탐스로신 제제를 제공하기 위한 것이다.

【발명의 구성】

<41> 본 발명에 따른 지속성 염산 탐스로신 제제의 제조방법은 염산 탐스로신을 유기용매에 용해시킨 후 제1의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A)를 용해시켜 결합액을 제조한 다음, 이를 제2의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B)와 글리세릴디비히니트(Glyceryl dibehenate)를 포함하는 부형제 혼합물에 이 결합액을 가하여 연합하는 단계를 포함한다.

<42> 본 발명의 제조방법에서 사용되는 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 pH에 따라 다른 용해도를 나타내므로 소화관액 변화에 따른 염산 탐스로신의 용출 양상을 조절하기 위한 성분으로서, 결합액에 사용되는 함량은 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 10 내지 150 중량부의 양이며, 바람직하게는 25 내지 100 중량부이다. 본 발명의 제조방법에 따르면 소량의 경우 충분히 수용성인 염산 탐스로신을 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스에 분산시킴으로서 pH에 따른 용출율을 조절하여 위액과 장액에서 서로 다른 용출 패턴을 보이는 고체 분산체 형태로 제조하는 것이 가능하다.

<43> 본 발명의 제조방법에 있어 사용 가능한 유기용매로서는 염산 탐스로신 및 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스의 양자를 용해시킬 수 있는 유기용매라면 특별한 제한은 없으나, 예컨대, 에탄올, 염화메틸렌 또는 이들의 혼합물 혹은 이들과 물의 임의의 혼합물이 바람직하고,

그 양은 결합액으로 사용되기에 적정한 양, 예컨대, 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 150 내지 500 중량부의 양으로 사용되며, 바람직하게는 180 내지 300 중량부이다.

<44> 본 발명의 제조방법에 있어 사용가능한 글리세릴디비히니트와 히드록시프로필셀룰로오스 역시 지속성 제제로 제조하기 위하여 첨가되는 성분으로서 글리세릴디비히니트는 소수성인 성질로 인하여 액 종류와 상관없이 액과 염산 탐스로신 사이에서 일정한 접촉면을 갖게 해주어 주성분의 용출율을 완만한 서방형으로 만들어 준다. 상업적으로는 Compretol 888 ATO® 등을 사용할 수 있으며, 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 10 내지 200 중량부로 사용하고, 바람직하게는 25 내지 150 중량부로 사용하는 것이다. 또한 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 셀룰로오스 중합체의 특징상 수용액상에서 고유의 점성을 띠며 습윤 및 팽윤되는 특성이 있으므로 고체 분산된 제제의 급격한 붕해를 방지하여 소화관액 및 용출액에서 충분한 시간동안 정제 형태를 유지시켜 제제의 표면적을 일정하게 유지해 주며, 이로 인해 장시간동안 지속적인 용출패턴을 가지게 하고 제제간의 편차를 줄여준다. 상업적으로는 Metolose 60SH4000® 등을 사용할 수 있으며, 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 10 내지 300 중량부로 사용하고, 바람직하게는 25 내지 200 중량부로 사용하는 것이다.

<45> 본 발명의 제조방법에 있어서는 지속성 제제 제조 시 통상적으로 첨가되는 첨가제를 포함하여 제조할 수 있음은 물론이며, 예컨대, 유당, 옥수수 전분, 셀룰로오스 중합체(예컨대, 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스; 일본 ShinEtsu 사제의 Metolose 60SH-4000®, Metolose 60SH-50®, Pharmacoat 606® 등과 같은 친수성 중합체로서의 개질 셀룰로오스인 히드록시프로필메칠셀룰로오스; 일본 ShinEtsu 사제의 L-HPC®(Grade 11) 등과 같은 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 등), 만니톨, 라울린, 전분, 분말 백당, 인산 칼슘 등의 부형제나 스테아린산 마그네슘, 스테아린산, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 발연 실리콘 이산화물 등과 같은 활택제

를 첨가하여 제조할 수 있으나, 부형제로서 바람직한 것은 제한적인 것은 아니나 유당, 옥수수 전분, 셀룰로오스 중합체를 들 수 있으며, 활택제로서 바람직한 것은 제한적인 것은 아니나 스테아린산 마그네슘을 들 수 있다.

<46> 본 발명에 따른 지속성 염산 탐스로신 제제의 제조방법에 대하여 구체적으로 설명하면 하기의 단계로 구성된다:

<47> (A) 결합액 제공 단계:

<48> 유효 약리 성분으로서의 염산 탐스로신 1중량부를 에탄올, 염화메틸렌, 물, 또는 이들의 임의의 혼합 용매 150~500 중량부, 바람직하게는 180~300 중량부에 용해시킨 다음, 다시 제1의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A) 10~150 중량부, 바람직하게는 25~100중량부를 용해시켜 결합액을 제공한다.

<49> (B) 연합 및 조립 단계:

<50> 제2의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B) 50~500 중량부, 바람직하게는 100~350 중량부와 글리세릴디비히니트 10~200 중량부, 바람직하게는 25~150중량부를 포함하는 부형제 혼합물에 (A) 결합액 제공 단계에서 제공되는 상기한 결합액을 가하여 연합시키고 조립한다. 상기한 부형제 혼합물은 유당 300~700 중량부, 바람직하게는 400~550 중량부를 포함할 수 있다.

<51> (C) 정립 단계:

<52> 조립된 혼합물을 건조시킨 다음, 정립한다.

<53> (D) 부형제 재혼합 단계:

<54> 이어서, 부형제로서 제3의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(C) 및/또는 히드록시프로필메칠셀룰로오스 및/또는 전술한 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및/또는 옥수수 전분 등을 재혼합하며, 이 때 활택제로서 스테아린산 마그네슘 등을 첨가한다.

<55> 부형제로서 제3의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(C)를 사용할 경우 그 첨가량은 1~80 중량부, 바람직하게는 5~50 중량부이며, 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 사용할 경우 그 첨가량은 10~300 중량부, 바람직하게는 25~200 중량부이고, 전술한 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 사용할 경우 그 첨가량은 5~150 중량부, 바람직하게는 50~100 중량부이며, 옥수수 전분이 사용될 경우 그 첨가량은 10~300 중량부, 바람직하게는 50~150 중량부이다.

<56> 또한, 활택제의 첨가량은 임의적이기는 하나, 대체로 3~40 중량부; 바람직하게는 5~20중량부이다.

<57> (E) 타정 단계:

<58> 과립물을 통상적인 정제 형태로 타정하여 제형화한다.

<59> 본 발명에 따른 지속성 탐스로신 제제의 제조 방법은 종래의 통상적인 제조 설비를 그대로 이용할 수가 있고 그 제조 공정이 간단하며 수율이 높아서 산업적으로 경제성이 높고, 염산 탐스로신 분포가 균질하며, 지속적인 소정치의 혈중 농도를 유지하기 위하여 위액에서 어느 정도 용출된 다음, 장액에서 주로 용출되는 pH에 따른 용출 패턴의 변화를 수반하되 전체적으로는 일정한 방출량(방출률)을 나타내도록 되어 있어 위와 소장에서 지속적으로 균일하게 제어된 양으로 염산 탐스로신을 방출할 수가 있다.

<60> 한편, 본 발명에 따른 지속성 탐스로신 제제는 통상적인 약제학적으로 허용 가능한 담체와 연합시켜 정제 형태로 제조된다.

<61> 본 발명에 따른 지속성 탐스로신 제제 중에 함유되는 활성 유효 성분으로서의 탐스로신 함량은 환자의 연령, 성별, 건강 상태, 치료 대상 질병의 종류 및 증상의 정도, 체내에서의 탐스로신의 흡수도, 불활성화율 및 배설 속도 등과 같은 다양한 매개 변수 등을 고려하여 적절히 선택될 수 있으나, 본 발명의 제제는 지속성 및 안정성이 우수하므로 0.1mg/일(1회 1정 투여) 또는 0.2mg/일(1회 1정 투여)의 양으로 투여하는 것이 바람직하다.

<62> 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 하나, 이는 본 발명을 예증하기 위한 것일 뿐 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다.

<63> 실시예 1

<64> 하기 조성을 갖는 지속성 정제를 다음 방법으로 제조하였다.

<65> 염산 탐스로신 0.2g

<66> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A) 10g

<67> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B) 65g

<68> 유당 99.8g

<69> 글리세릴디비히니트 15g

<70> Metolose 60SH-4000(A) 15g

<71> Metolose 60SH-4000(B) 20g

<72> 스테아린산마그네슘 2g

<73> 염산 탐스로신을 혼합유기용매(에탄올:물=8:2) 60ml에 완전히 녹인 다음 여기에 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A)를 녹여서 결합액을 제조하였다. 따로 유당, 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B), Metolose 60SH-4000(A), 글리세릴디비히니트를 혼합한 후, 여기에 이미 제조된 결합액을 첨가하여 연합하고 조립한 후, 건조하였다. 이 건조물을 정립한 다음 부형제로 Metolose 60SH-4000(B)과 활택제로 스테아린산마그네슘을 가하여 재혼합한 다음 타정기로 1정당 염산 탐스로신 0.2mg을 함유하는 지속성 정제를 얻었다.

<74> 실시 예 2

<75> 하기 조성을 갖는 지속성 정제를 다음 방법으로 제조하였다.

<76> 염산 탐스로신 0.2g

<77> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A) 10g

<78> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B) 60g

<79> 유당 94.8g

<80> 글리세릴디비히니트 15g

<81> 옥수수 전분 20g

<82> 스테아린산마그네슘 2g

<83> 염산 탐스로신을 혼합유기용매(에탄올:물=8:2) 50mℓ에 완전히 녹인 다음 여기에 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A)를 녹여서 결합액을 제조하였다. 따로 유당, 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B), 글리세릴디비히니트를 혼합한 후, 여기에 이미 제조된 결합액을 첨가하여 연합하고 조립한 후, 건조하였다. 이 건조물을 정립한 다음 부형제로 옥수수 전분과 활택제로 스테아린산마그네슘을 가하여 재혼합한 다음 타정기로 1정당 염산 탐스로신 0.2mg을 함유하는 지속성 정제를 얻었다.

〈84〉

<85> 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 11을 재혼합시 첨가하는 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 하기 조성을 갖는 지속성 정제를 제조하였다.

<86> 염산 탐스로신 0.2g

<87> 프탈산 히드록시프로필 메칠 셀룰로오스(A) 20g

<88> 뜨틸산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B) 70g

<89> 유팔 104 8g

<90> 클리세릴디비히나트 165

<91> 정치학적 척도를 시프로피세를 끌어온 11·15

<92> Metallocene 60SIU-1000(B) 22

<93> 손테이크샵피그네스

<94> 실시 예 4

<95> 혼합유기용매의 양을 40㎖로 하고, 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(C)를 재혼합시
첨가하는 것을 제외하고는 실시 예 2와 동일한 방법으로 지속성 정제를 제조하였다.

<96> 염산 탐스로신 0.2g

<97> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A) 10g

<98> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B) 55g

<99> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(C) 5g

<100> 유당 89.8g

<101> 글리세릴디비하니트 15g

<102> 옥수수 전분 20g

<103> 스테아린산마그네슘 2g

<104> 실시 예 5

<105> 히드록시프로필셀룰로오스(Metolose 60SH4000)를 재혼합시 첨가하는 것을 제외하고는 실
시 예 2와 동일한 방법으로 지속성 정제를 제조하였다.

<106> 염산 탐스로신 0.2g

<107> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A) 10g

<108> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B) 55g

<109> Metolose 60SH4000 5g

<110> 유당 89.8g

<111> 글리세릴디비하니트 15g

<112> 옥수수 전분 20g

<113> 스테아린산마그네슘 2g

<114> 실시예 6

<115> 옥수수 전분을 28g 사용한 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법으로 지속성 정제를 제조하였다.

<116> 실시예 7, 8, 9, 10

<117> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(B)를 20, 30, 40, 50g 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 지속성 정제를 제조하였다.

<118> 실시예 11, 12, 13

<119> 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스(A)를 5, 10, 15g 사용한 것을 제외하고는, 실시예 3과 동일한 방법으로 지속성 정제를 제조하였다.

<120> 실시 예 14, 15, 16

<121> 글리세릴디비히니트를 5, 10, 30g 사용한 것을 제외하고는, 실시 예 4와 동일한 방법으로 지속성 정제를 제조하였다.

<122> 실험 예 1

<123> 실시 예 4에서 제조한 염산 탐스로신 0.2mg을 함유하는 지속정과 기존의 기술로 제조된 캡셀제 (한국 야마노우찌, 하루날 캡셀)를 가지고 다음의 방법에 의해 용출시험을 실시하였다

<124> <용출시험방법 및 검액>

<125> 대한약전 일반시험법중 용출시험 제2법에 준하여 시험한다. 시험액은 봉해시험법 제1액 500㎖에 용시 조제한 폴리소르베이트80 용액(3→200) 1㎖를 정확히 가한 것을 사용한다. 용출 시험개시 2시간 후 시험액을 37 ±0.5℃, pH 7.2의 인산염완충액 500㎖로 바꾸어 시험한다.

<126> <분석 법>

<127> 고성능 액체크로마토그래프법에 따라 시험하였다.

【발명의 효과】

<128> 전술한 바와 같이, 본 발명에 따른 제조방법은 염산 탐스로신을 혼합 유기용매에 먼저 용해시킨 후 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 용해시켜 얻어지는 혼합물을 별도의 건조 과정 없이 결합제로서 사용하기 때문에, 따로 주약 및 담체를 사용하여 고체 분산체를 제조하는 경우에 나타나는 유기용매 잔류, 건조 말기에 고점성으로 인한 교반 곤란 및, 함량 불균일화 등과 같은 문제를 효과적으로 해결할 수 있음과 아울러, 염산 탐스로신이 용해된 액상의 결합액을 부형제와 균일하게 혼화함으로써 함량이 균일하고, 건조 효율도 향상되어 쉽게 유기용매를 제거할 수가 있으므로 유기용매 잔류 문제가 없으며 주약의 함량 균일화를 용이하게 달성할 수 있고, 고가 설비의 도입이나 추가적인 복잡한 공정의 부가 필요성 없이 통상적인 혼합, 연합, 정립 제조 과정을 통하여 주약 분포가 균질화된 고체 분산체를 제조할 수 있으므로 제조 공정의 단순화, 제조 단가의 대폭적 저감, 생산 수율의 향상 및 함량 균일화를 이를 수가 있으며, 본 발명에 따라 제조되는 지속성 탐스로신 제제는 유효 성분인 염산 탐스로신이 적은 단위 투여량으로 투여됨에도 불구하고 체내에서 일정하게 제어된 양으로 지속적으로 방출 가능하므로 생체 이용률이 개선되어 있음과 동시에, 부작용은 최소화되어 있다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

하기의 단계를 포함하는 지속성 탐스로신 제제(controlled or sustained Tamulosin formulation)의 제조방법:

- (A) 염산 탐스로신을 용매에 용해시키고, 다시 제1의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 용해시키는 결합액 제공 단계; 및
- (B) 제2의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스과 글리세릴디비하니트를 포함하는 부형제 혼합물에 상기한 (A) 결합액 제공 단계에서 제공되는 상기한 결합액을 가하여 연합시키고 조립하는 연합 및 조립 단계.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기한 (B) 연합 및 조립 단계에 후속하여, (C) 조립된 혼합물을 건조시킨 다음 정립시키는 정립 단계를 더욱 수행하는 지속성 탐스로신 제제의 제조방법.

【청구항 3】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기한 (B) 연합 및 조립 단계 또는 (C) 정립 단계에 후속하여, (D) 부형제로서 제3의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 옥수수 전분으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 화합물을 혼합하는 부형제 재혼합 단계를 더욱 수행하는 지속성 탐스로신 제제의 제조방법.

【청구항 4】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기한 용매가 에탄올, 염화메틸렌 및 물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 용매인 지속성 탐스로신 제제의 제조방법.

【청구항 5】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기한 (A) 결합액 제공 단계에서의 제1의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스의 첨가량이 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 10~150 중량부이고, 상기한 (B) 연합 및 조립 단계에서의 제2의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스의 첨가량이 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 50~500 중량부인 지속성 탐스로신 제제의 제조방법.

【청구항 6】

제5항에 있어서, 상기한 제1 및 제2의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스의 첨가량이 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 각각 25~100 중량부 및 100~350 중량부인 지속성 탐스로신 제제의 제조방법.

【청구항 7】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기한 (B) 연합 및 조립 단계에서의 글리세릴디비하니트의 첨가량이 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 10~200 중량부인 지속성 탐스로신 제제의 제조방법.

【청구항 8】

제7항에 있어서, 상기한 (B) 연합 및 조립 단계에서의 글리세릴디비하니트의 첨가량이 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 25~100 중량부인 지속성 탐스로신 제제의 제조방법.

【청구항 9】

제4항에 있어서, 상기한 용매의 첨가량이 염산탐스로신 1 중량부에 대하여 150~500 중량부인 지속성 탐스로신 제제의 제조방법.

【청구항 10】

제9항에 있어서, 상기한 용매의 첨가량이 염산탐스로신 1 중량부에 대하여 180~300 중량부인 지속성 탐스로신 제제의 제조방법.

【청구항 11】

제3항에 있어서, 상기한 (D) 부형제 재혼합 단계에서 첨가되는 부형제의 첨가량이 염산탐스로신 1 중량부에 대하여, 첨가될 경우, 제3의 프탈산 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 1~80 중량부, 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 10~300 중량부, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스는 5~150 중량부, 옥수수 전분은 10~300 중량부인 지속성 탐스로신 제제의 제조방법.

【청구항 12】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기한 (B) 연합 및 조립 단계에서 유당이 염산 탐스로신 1 중량부에 대하여 300~700 중량부의 양으로 첨가되는 지속성 탐스로신 제제의 제조방법.

【청구항 13】

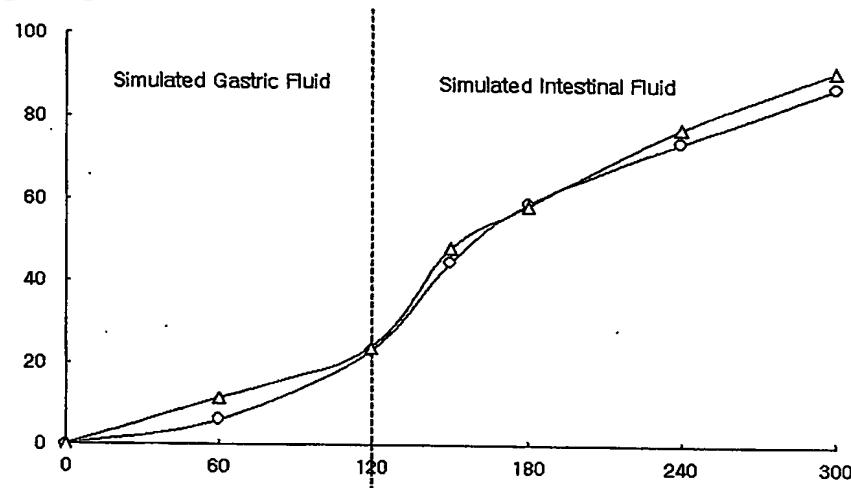
제1항 또는 제2항 또는 제6항 또는 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 제조방법에 의하여 제조되는 지속성 탐스로신 제제.

【청구항 14】

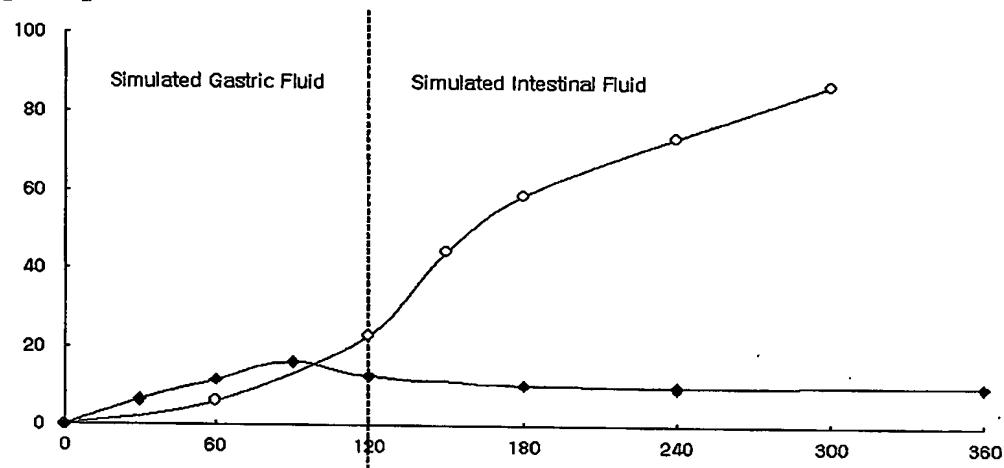
제13항에 있어서, 상기한 제제가 정제인 지속성 탐스로신 제제.

【도면】

【도 1】



【도 2】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.